

### 研究要旨

- 1 抗うつ薬の一つであるアミトリプチリン全身投与が一側末梢前庭障害に及ぼす影響を検討した。障害後1ヶ月の時点で、アミトリプチリンは前庭機能の回復を促進する可能性が示唆された。
- 2 IGF-1由来のペプチドSSSRを用いて、ネオマイシンに対する前庭有毛細胞保護効果を検討した。SSSRは有毛細胞をアミノグリコシドより保護する作用が認められ、内耳障害に対する治療薬となる可能性が示唆された。
- 3 末梢前庭障害に対するSP、FGLM-NH<sub>2</sub>+SSSR混合液の有効性を検討した。FGLM-NH<sub>2</sub>がSSSR存在下にAMPAによる前庭障害回復を促進した可能性が考えられ、同液の内耳障害に対する治療薬となる可能性が示唆された。
- 4 市販のファイリングソフトを用いてVOGを行うシステムを開発した。ファイリングしながら画像の取込、結果の管理が出来るようになり、日常診療においてストレスが少なく、効率的に検査を行うことが可能となった。

### A. 研究目的

- 1) 抗うつ薬の一つであるアミトリプチリン全身投与が一側末梢前庭障害に及ぼす影響を検討する。
- 2) IGF-1由来のペプチドSSSRのネオマイシンに対する前庭有毛細胞保護効果について検討する。
- 3) 末梢前庭障害に対するSP、FGLM-NH<sub>2</sub>+SSSR混合液の有効性を検討する。
- 4) 市販のファイリングソフトを用いてVOGを行うシステムを開発する。

### B. 研究方法

- 1) モルモット一側中耳腔にクロロホルムを注入して前庭障害を作成した。アミトリプチリン、あるいは生食を1週間連日腹腔内投与し、障害前、障害後1ヶ月での前庭機能をVORで評価した。
- 2) マウス培養卵形嚢を用いて、コントロール群、ネオマイシン群、ネオマイシン+SSSR群を作成した。培養終了後、組織を固定、免疫染色を行い、顕微鏡下に単位面積あたりの有毛細胞数を評価した。
- 3) モルモット一側内耳にAMPAを注入して障害モデルを作成した。浸透圧ポンプでSP、IGF-1、FGLM-NH<sub>2</sub>+SSSR混合液、人工外リンパ液を投与して、急性期自発眼振の変化と、振子様回転刺激によるVORを測定した。

- 4) ファイリングソフトFileMakerPro11.0とApple社製PCを用いた。AppleSprictでプログラムを組み、FileMakerと連動させて、眼球画像を頭位毎にQuickTime形式でPCに取り込んだ。解析ソフトはImageJを用い、ファイルメーカーと連動させて当該眼球運動ファイルを開くことが出来るようにした。これまでに報告した方法で解析を行い、眼振図、眼振矢印を表示した。結果一覧を表示、カルテに取り込んだ。

（倫理面への配慮）

本研究は、山口大学生命科学実験施設動物使用委員会において、動物使用計画書を審査され、妥当と判断されたものである。使用動物の苦痛除去、麻酔法を含め十分に検討されたものと考えている。

### C. 研究結果

- 1) アミトリプチリン投与群では、障害後1ヶ月の時点でのVOR gainが回復傾向にあった。
- 2) 24時間培養後の残存有毛細胞については、コントロール群では有毛細胞の消失はほとんど認めなかったが、ネオマイシン群では、24時間の培養後に有毛細胞は約50%に減少していた。ネオマイシン+SSSR群では、有毛細胞密度の減少が有意に抑制されていた。
- 3) SP投与群、FGLM-NH<sub>2</sub>+SSSR混合液投与群では薬物投与後、速やかに自発眼振が軽減し、

また薬物投与3日後においてVORの低下が有意に抑制された。

4) 多額な費用をかけることなく、ファイリングしながら画像の取込、定量的解析、結果の管理、検索、エクスポート、報告書作成が可能となった。

#### D. 考察

1) 抗うつ剤はCREBの活性化をきたすことでBDNFの産生増加を誘導して細胞新生に寄与するといわれており、これらと同様の機序が前庭神経系に影響を及ぼした可能性を考えた。

2) SSSRは有毛細胞をアミノグリコシドより保護する作用が認められた。SSSRにTGF- $\beta$ の産生を促進する作用が報告されており、作用機序のひとつと考えた。低分子量の物質であり組織移行性は良好であることが予想され、内耳障害に対する治療薬のひとつとなる可能性を考えた。

3) FGLM-NH<sub>2</sub>がSSSR存在下にAMPAによる前庭障害回復を促進した可能性が考えられた。同液は人体に対する安全性が確立されており、分子量が小さく内耳への移行も期待できる。

4) ファイリングしながら画像の取込、結果の管理が出来るようになり、日常診療においてストレスが少なく、効率的に検査を行うことが可能となった。さらに初診時や救急外来等で使用して、とりあえずの眼球運動画像を記録しておけば、後からでも解析して急性期の所見を確認することができ、診断や病状把握に大変有用となると考えられる。

#### E. 結論

1) アミトリプチリン全身投与が末梢前庭障害後の機能回復を促進した。

2) IGF-1由来のペプチドであるSSSRがアミノグリコシドによる内耳障害を抑制した。

3) AMPAによる末梢前庭障害に対して、SP、FGLM-NH<sub>2</sub>+SSSR混合液は障害回復を促進した。

4) 市販のファイリングソフトを用いてVOGを行うシステムを構築し、効率的に検査を行うことが可能となった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

・中本哲也, 御厨剛史, 菅原一真, 山下裕司: 蝸牛における音響障害後の炎症性サイトカインの動向. 頭頸部自律神経, 24:15-17,

2010.

・豊田英樹, 下郡博明, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司: AMPA による末梢前庭障害におけるサブスタンス P の影響. 頭頸部自律神経 24:18-19, 2010.

・菅原一真, 山下裕司: 感音難聴と酸化ストレス. よくわかる聴覚障害 難聴と耳鳴のすべて. 334-336, 2010.

・山下裕司: 前庭神経炎の治療の EBM とは? EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の治療. 218-219, 2010.

・橋本 誠, 山下裕司. めまい急性期に対するカクテル療法. ENTONI 120: 8-13, 2010.

・下郡博明: II. めまい検査 1. 眼振検査(注視眼振, 頭位・頭位変換眼振). 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の検査マニュアル 方法・結果とその解釈, 89-93, 2010.

・福田裕次郎, 岡崎吉紘, 中本哲也, 橋本 誠, 山下裕司: ふらつきで受診したCreutzfeldt-Jakob病例. 耳鼻臨床, 104:97-101, 2011.

##### 2. 学会発表

・豊田英樹, 下郡博明, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司: サブスタンス P および FGLM 投与による末梢前庭保護効果. 第 111 回日本耳鼻咽喉科学会, 2010. 5. 20, 仙台.

・橋本 誠, 池田卓生, 岡崎吉紘, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: video-oculography (VOG)により定量化した眼振記載法. 第 111 回日本耳鼻咽喉科学会, 2010. 5. 20, 仙台.

・御厨剛史, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: 内耳熱ショック蛋白質と凝集体についての検討. 第 111 回日本耳鼻咽喉科学会, 2010. 5. 20, 仙台.

・田原晋作, 福田裕次郎, 橋本 誠, 御厨剛史, 金川英寿, 山下裕司: ふらつきを主訴に受診したクロイツフェルト・ヤコブ病の 1 症例. 第 36 回中国四国地方部会連合学会, 2010. 6. 5, 岡山.

・山下裕司: 前庭神経炎とめまいを伴う突発性難聴. 第 27 回日本めまい平衡医学会医師講習会, 2010. 6. 24, 宇部市.

・福田裕次郎, 岡崎吉紘, 中本哲也, 橋本 誠, 山下裕司: ふらつきで受診したクロイツフェルト・ヤコブ病の 1 症例. 第 72 回耳鼻咽喉科臨床学会, 2010. 7. 2, 倉敷.

・御厨剛史, 菅原一真, 広瀬敬信, 山下裕司: 進行性難聴モデルの蝸牛内凝集体について

- の検討. 第 4 回聴覚アンチエイジング研究会, 2010. 7. 2, 東京.
- 菅原一真, 御厨剛史, 広瀬敬信, 下郡博明, 山下裕司: サプリメントによる内耳保護効果について. 第 4 回聴覚アンチエイジング研究会, 2010. 7. 2, 東京.
  - Kazuma Sugahara, Takefumi Mikuriya, Yoshinobu Hirose, Yujirou Fukuda, Hideki Toyota, Kenji Takeno, Makoto Hashimoto, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita: The protective effect of resveratrol on vestibular hair cells death 26th Barany Society Meeting, 2010. 8. 18, Reykjavik (Iceland).
  - Hiroshi Yamashita, Hiroaki Shimogori, Hideki Toyota, Kenji Takeno, Kazuma Sugahara, Makoto Hashimoto: Unilateral intra perilymphatic infusion of sub-stance P facilitates vestibular functional recovery against AMPA-induced vestibulotoxicity 26th Barany Society Meeting, 2010. 8. 18, Reykjavik (Iceland).
  - Hiroshi Yamashita, Kazuma Sugahara, Takefumi Mikuriya, Yoshinobu Hirose, Hiroaki Shimogori: The Role of HSF1 in the Maintenance of the Inner Ear Function. 13th Korea-Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery 2010, 2010. 9. 9 Seoul (Korea).
  - 豊田英樹, 下郡博明, 菅原一真, 山下裕司: AMPA による末梢前庭障害に対する FGLM+SSSR の効果. 第 28 回頭頸部自律神経研究会, 2010. 9. 11, 大阪市.
  - 吉田周平, 菅原一真, 豊田英樹, 下郡博明, 山下裕司: FGLM、SSSR による有毛細胞保護効果について. 第 28 回頭頸部自律神経研究会, 2010. 9. 11, 大阪市.
  - 吉田周平, 菅原一真, 豊田英樹, 御厨剛史, 竹野研二, 下郡博明, 山下裕司: IGF-1, サブスタンス P の有毛細胞に対する安全性について. 第 20 回日本耳科学会, 2010. 10. 7, 松山市.
  - 金川英寿, 菅原一真, 豊田英樹, 御厨剛史, 竹野研二, 下郡博明, 山下裕司: 音響障害に対するサブスタンス P の効果. 第 20 回日本耳科学会, 2010. 10. 7, 松山市.
  - 豊田英樹, 下郡博明, 菅原一真, 山下裕司: 末梢前庭障害に対する FGLM-NH2 および SSSR 投与. 第 20 回日本耳科学会, 2010. 10. 7, 松山市.
  - 菅原一真, 橋本 誠, 御厨剛史, 金川英寿, 下郡博明, 山下裕司: 突発性難聴難治例に対するエダラボン鼓室内投与併用療法について. 第 55 回日本聴覚医学会, 2010. 11. 11, 奈良市.
  - 金川英寿, 菅原一真, 豊田英樹, 御厨剛史, 竹野研二, 下郡博明, 山下裕司: 音響障害に対するサブスタンス P の効果 第 55 回日本聴覚医学会, 2010. 11. 11, 奈良市.
  - 御厨剛史, 菅原一真, 金川英寿, 橋本 誠, 下郡博明, 山下裕司: 音響ストレス下での蝸牛内凝集体形成についての検討 第 55 回日本聴覚医学会, 2010. 11. 11, 奈良市.
  - Hiroshi Yamashita: The Strategies against the Hair Cell Degeneration with Otoprotective Molecules. Sixth International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders, 2010. 11. 14, 京都.
  - Hiroaki Shimogori, Hideki Toyota, Kenji Takeno, Hiroshi Orita, Kazuma Sugahara, Hiroshi Yamashita: Effect of Unilateral Intra-perilymphatic Infusion of Substance P or P-derived Peptide (FGLM-NH<sub>2</sub>) on AMPA-induced Vestibulotoxicity in Guinea Pigs. Sixth International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders, 2010. 11. 14, 京都.
  - Kazuma Sugahara, Takefumi Mikuriya, Makoto Hashimoto, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita: The Protective Effect of Resveratrol against the Hair Cell Degeneration Induced by Neomycin. Sixth International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders, 2010. 11. 14, 京都.
  - 橋本 誠, 池田卓生, 竹本洋介, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: ファイリングソフトと連動した video-oculography (VOG) における画像取込と解析. 第 69 回日本めまい平衡医学会, 2010. 11. 17, 京都.
  - 吉田周平, 菅原一真, 豊田英樹, 竹野研二, 下郡博明, 山下裕司: IGF-1 (SSSR), サブスタンス P (FGLM-NH<sub>2</sub>) の有毛細胞保護効果. 第 69 回日本めまい平衡医学会, 2010. 11. 17,

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍(平成 22 年度)

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
厚生労働省難治性疾患克服研究事業 前庭機能異常に関する調査研究班 (2008～2010年度)		厚生労働省難治性疾患克服研究事業 前庭機能異常に関する調査研究班 (2008～2010年度)	メニエール病診療ガイドライン 2011 年版	金原出版	東京	2011	83
渡辺行雄	メニエール病に対する中耳加圧治療の根拠は？	池田勝久 他	EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の治療 2010-2011	中外医学社	東京	2010	210- 213
武田憲昭	Meniere 病	金澤一郎 永井良三	今日の治療指針. 第 6 版.	医学書院	東京	2010	1842 - 1843
山下裕司	前庭神経炎の治療の EBM とは？	池田勝久 武田憲昭 井之口昭 原渕保明 丹生健一	EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の治療 2010-2011	中外医学社	東京	2010	218- 219
下郡博明	II. めまい検査 1. 眼振検査 (注視眼振、頭位・頭位変換眼振)	八木聰明	耳鼻咽喉科・頭頸部外科の検査マニュアル 方法・結果とその解釈	医学書院	東京	2010	89- 93

雑誌(平成22年度)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shojaku H, Watanabe Y, Takeda N, kezono T, Takahashi M, Kakigi A, Ito J, Doi K, Suzuki M, Takumida M, Takahashi K, Yamashita H, Koizuka I, Usami S, Aoki M, Naganuma H.	Clinical characteristics of delayed endolymphatic hydrops in Japan: A nationwide survey by the Peripheral Vestibular Disorder Research Committee of Japan.	Acta Otolaryngol	130	1135-1140	2010
H Shojaku, Y Watanabe, H Mineta, M Aoki, M Tsubota, K Watanabe, F Goto, K Shigeno	Long-term effects of the Meniett device in Japanese patients with Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops reported by the Middle Ear Pressure Treatment Research Group of Japan.	Acta Otolaryngol	131	277-283	2011
Fushiki H, Ishida M, Sumi S, Naruse A, Watanabe Y	Correlation between canal paresis and spontaneous nystagmus during early stage of acute peripheral vestibular disorders.	Acta Otolaryngol	130	1352-1357	2010
Fushiki H, Junicho M, Kanazawa Y, Aso S, Watanabe Y	Prognosis of sudden low-tone loss other than acute low-tone sensorineural hearing loss.	Acta Otolaryngol	130	559-564	2010
渡辺行雄, 安村佐都紀	めまい	ENTONI	110	1-7	2010
将積日出夫	耳石機能検査としての VEMP	Equilibrium Res	69	168-175	2010
将積日出夫	メニエール病に対する中耳加圧療法導入の実際 (中耳加圧療法のカクテル療法)	ENTONI	120	68-73	2010
渡辺行雄	めまいに対する漢方治療の実際	JOHNS	26	639-642	2010
渡辺行雄	めまい疾患の診断基準について	JOHNS	26	700-705	2010
将積日出夫	メニエール病に対する中耳加圧器	JOHNS	26	852-854	2010
上田直子, 浅井正嗣, 渡辺行雄	小児めまい症例の疾患分類と平衡機能検査	Equilibrium Res	69	39-46	2010

Aoki M, Hayashi H, Kuze B, Mizuta K, Ito Y	The association of the plasma vasopressin level during attacks with a prognosis of Meniere' s disease.	Int. J. of Audiology	49	1-6	2010
青木光広, 西堀丈純, 浅井雅幸, 久世文也, 水田啓介, 伊藤八次, 宮田英雄	メニエール病に対する Meniett による中耳加圧療法の臨床的検討	Equilibrium Res	69	418-423	2010
Fukuoka H, Tsukada K, Miyagawa M, Oguchi T, Takumi Y, Sugiura M, Ueda H, Kadoya M, Usami S	Semi-quantitative evaluation of endolymphatic hydrops by bilateral intratympanic gadolinium-based contrast agent (GBCA) administration with MRI for Meniere' s disease.	Acta Otolaryngol	130	10-16	2010
長沼英明	メニエール病の診断と治療	Medico	41	153-156	2010
長沼英明	メニエール病に対する水分摂取療法とカクテル療法	ENTONI	120	74-80	2010
高橋正紘	生活指導と有酸素運動によるメニエール病の治療	Otol Jpn	20	727-734	2011
Ikezono T, Sugizaki K, Shindo S, Sekiguchi S, Pawankar R, Baba S, Yagi T	Temporal analysis of profuse fluid leakage (gusher) from cochleostomy	Acta Otolaryngol	130	881-887	2010
Li L, Ikezono T, Sekine K, Shindo S, Matsumura T, Pawankar R, Ichimiya I, Yagi T	Molecular cloning of the Coch gene of guinea pig inner ear and its expression analysis in cultured fibrocytes of the spiral ligament.	Acta Otolaryngol	130	868-880	2010
Hosokawa S, Mizuta K, Nakanishi H, Hashimoto Y, Arai M, Mineta H, Shindo S, Ikezono T	Ultrastructural localization of cochlin in the rat cochlear duct.	Audiol Neurootol	15	247-253	2010
Ikezono T, Shindo S, Sekiguchi S, Morizane T, Pawankar R, Watanabe A, Miura M, Yagi T	The performance of CTP detection test for the diagnosis of perilymphatic fistula	Audiol Neurootol	15	168-174	2010
池園哲郎, 清千鶴子, 酒主敦子, 小泉康雄, 新藤 晋, 八木聰明	めまい及び随伴症状に対するカリジノゲナーゼとアデノシン三リン酸二ナトリウムの治療効果比較	Equilibrium Res	69	16-26	2010

Taura A, Taura K, Choung YH, Masuda M, Pak K, Chavez E, Ryan AF.	Histone deacetylase inhibition enhances adenoviral vector transduction in inner ear tissue.	Neuroscience	166	1185-1193	2010
Taura A, Kikkawa Y, Nakagawa T, Ito J	Hydrogen protects vestibular hair cells from free radicals.	Acta Otolaryngol (Suppl)	563	95-100	2010
Taura A, Ogita H, Funabiki K, Miura M, Naito Y, Ito J	Clinical study of vertigo in the outpatient clinic of Kyoto University Hospital.	Acta Otolaryngol (Suppl)	563	29-33	2010
Ogita H, Taura A, Funabiki K, Miura M, Ito J	Clinical and epidemiological study on inpatients with vertigo at the ENT department of Kyoto University Hospital.	Acta Otolaryngol (Suppl)	563	34-38	2010
Angunsri N, Taura A, Nakagawa T, Hayashi Y, Kitajiri S, Omi E, Ishikawa K, Ito J	Insulin-like growth factor 1 protects vestibular hair cells from aminoglycosides.	Neuroreport	21	38-43	2010
Kakigi A, Okada T, Takeda T, Takeda S, Nishioka R, Taguchi D, Nishimura M, Yamasoba T	Endocytosis of Microperoxidase in Marginal Cells Is Mainly Regulated by RhoA Signaling Cascade, but Not by Rho-Associated Protein Kinase, Myosin Light-Chain Kinase and Myosin Phosphatase.	ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec	73	1-8	2011
Kakigi A, Okada T, Takeda T, Takeda S, Taguchi D, Nishimura M, Yamasoba T	Endocytosis of MPO in marginal cells is regulated by PKC, protein phosphatase, ERK and PI3-K signaling cascades, but not by PKA and MEK signaling cascades.	ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec	72	188-195	2010
Akemi Sugita-Kitajima	Does vertigo disappear only by rolling over? Rehabilitation for benign paroxysmal positional vertigo	Acta Otolaryngol	130	84-88	2010
肥塚 泉	耳石-眼反射を用いた耳石器検査法	Equilibrium Res	69	161-167	2010
宮本康裕	体性感覚入力が耳石-眼反射に及ぼす影響	Equilibrium Res	69	437-444	2010
Motohashi R, Takumida M, Shimizu A, Konomi U, Fujita K, Hirakawa K, Suzuki M, Anniko M	Effects of age and sex on the expression of estrogen receptor alpha and beta in the mouse inner ear.	Acta Otolaryngol	130	204-214	2010
Ogawa Y, Hayashi M, Otsuka K, Shimizu S, Inagaki T, Hagiwara A, Yamada T, Suzuki M	Subjective visual vertical in patients with ear surgery.	Acta Otolaryngol	130	576-582	2010



Otsuka K, Suzuki M, Shimizu S, Konomi U, Inagaki T, Iimura Y, Hayashi M, Ogawa Y	Model experiments of otoconia stability after canalith repositioning procedure of BPPV.	Acta Otolaryngol	130	804-809	2010
Konomi U, Suzuki M, Otsuka K, Shimizu A, Inagaki T, Hasegawa G, Shimizu S, Motohashi R	Morphological change of the cupula due to an ototoxic agent -A comparison with semicircular canal pathology-.	Acta Otolaryngol	130	652-658	2010
Kawaguchi S, Hulcrantz M, Jin Z, Ulfendahl M, Suzuki M	Vestibular morphology in the German Waltzing guinea pig.	Journal of Otolaryngology Head & Neck Surgery	39	115-121	2010
Kitajima N, Otsuka K, Ogawa Y, Shimizu S, Hayashi M, Ichimura A, Suzuki M	Auditory-pupillary responses in deaf subjects.	Journal of Vestibular Research	20	373-380	2010
Iimura Y, Suzuki M, Otsuka K, Inagaki T, Konomi U, Shimizu S	Effect of cupula shrinkage on the semicircular canal activity.	Acta Otolaryngol	130	1092-1096	2010
Yukawa K, Hagiwara A, Ogawa Y, Nishiyama N, Shimizu S, Kawaguchi S, Nakamura M, Ito H, Tomiyama S, Suzuki M	Bilateral progressive hearing loss and vestibular dysfunction with inner ear antibodies.	Auris Nasus Larynx	37	223-228	2010
Tanaka H, Tanigawa T, Suzuki M, Otsuka K, Inafuku S	Effects of MRI contrast agents (Omniscan) on vestibular end organs.	Acta Otolaryngol	130	17-24	2010
小川恭生, 萩原 晃, 清水重敬, 稲垣太郎, 大塚康司, 林 麻美, 鈴木 衛	内耳性めまいが疑われ当科を受診した脳血管障害症例の急性期眼振所見	Equilibrium Res	69	27-38	2010
品田恵梨子, 鈴木 衛, 河口幸江, 西山信宏, 萩原 晃, 小川恭生, 河野 淳	半規管瘻孔症例の臨床的検討	耳鼻と臨床	56	1-7	2010
近藤貴仁, 小川恭生, 大塚康司, 北島尚治, 稲垣太郎, 清水重敬, 小林賀子, 鈴木 衛	良性発作性頭位めまい症として治療されていた後下小脳動脈領域の小脳梗塞例	Equilibrium Res	69	213-217	2010
北島尚治, 北島明美, 渡邊雄介, 鈴木 衛	メニエール病に対するハーブティー療法の試み	日本補完代替医療学会誌	7	95-102	2010

岡宮智史, 高橋克昌, 古屋信彦	【危険な頭痛とめまいの診療】めまいの緊急検査と処置	臨床と研究	87	1066- 1072	2010
Takumida M, Anniko M	Expression of transient receptor potential channel mucolipin (TRPML) and polycystine (TRPP) in the mouse inner ear	Acta Otolaryngol	130	196- 203	2010
Motohashi R, Takumida M, Shimizu A, Konomi U, Fujita K, Hirakawa K, Suzuki M, Anniko M	Effects of age and sex on the expression of estrogen receptor alpha and beta in the mouse inner ear	Acta Otolaryngol	130	204- 214	2010
工田昌也	めまいに対する薬物カクテル療法	MB ENT	120	1-7	2010
Takumida M, Anniko M	Localization of prostanoid receptors in the mouse inner ear	Acta Otolaryngol	131	142- 148	2011
Imai T, Horii A, Takeda N, Higashi-Shingai K, Inohara H	A case of apogeotropic nystagmus with brainstem lesion: An implication for mechanism of central apogeotropic nystagmus.	Auris Nasus Larynx	37	742- 746	2010
Imai T, Takeda N, Ito M, Inohara H	Natural course of positional vertigo in patients with apogeotropic variant of horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo.	Auris Nasus Larunx	38	2-5	2011
Umehara H, Mizuguchi H, Mizukawa N, Matsumot M, Takeda N, Senba E, Fukui H	Innervation of histamine neurons in the caudal part of the arcuate nucleus of hypothalamus and their activation in response to food deprivation under scheduled feeding.	Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol,	32	733- 736	2010
Umehara H, Mizuguchi H, Mizukawa N, Matsumot M, Takeda N, Senba E, Fukui H	Deprivation of anticipated food under scheduled feeding induces c-Fos expression in the caudal part of the arcuate nucleus of hypothalamus through histamine H1-receptors in rats: potential involvement of E3 subgroup of histaminergic neurons in tuberomammillary nucleus.	Brain Res		in press	2010
関根和教, 今井貴夫, 立花文寿, 松田和徳, 佐藤 豪, 武田憲昭	咀嚼によりめまいが誘発された Costen 症候群症例	Equilibrium Res	69	47-51	2010
戸田直紀, 高橋美香, 東 貴弘, 岩崎英隆, 中村克彦, 武田憲昭	Hunt 症候群における聴力障害の検討	Facial N. Res. Jpn.	30	75-77	2010
高橋美香, 戸田直紀, 東 貴弘, 岩崎英隆, 中村克彦, 武田憲昭	上前庭神経障害によるめまいと考えられた不全型 Hunt 症候群症例	Facial N. Res. Jpn.	30	179- 180	2010

武田憲昭	めまい疾患の診断と治療 メニエール病	クリニシャン	587	248-253	2010
関根和教, 武田憲昭	内科医が留意すべき耳鼻咽喉科疾患の診断と治療, 予防: めまい	Prog Med	30	1026-1029	2010
武田憲昭	お母さんへの回答マニュアル: めまいはどうしておこるのでしょうか?	JOHNS	26	1294-1295	2010
福田裕次郎, 岡崎吉紘, 中本哲也, 橋本誠, 山下裕司	ふらつきで受診した Creutzfeldt-Jakob 病例	耳鼻臨床	104	97-101	2011
中本哲也, 御厨剛史, 菅原一真, 山下裕司	蝸牛における音響障害後の炎症性サイトカインの動向	頭頸部自律神経	24	15-17	2010
豊田英樹, 下郡博明, 菅原一真, 橋本誠, 山下裕司	AMPA による末梢前庭障害におけるサブスタンス P の影響	頭頸部自律神経	24	18-19	2010
橋本誠, 山下裕司	めまい急性期に対するカクテル療法	ENTONI	120	8-13	2010

#### IV. 研究報告

## 1. 2010年内リンパ水腫疾患疫学調査結果

將積日出夫, 十二町真樹子, 渡辺行雄 (富山大), 青木光広 (岐阜大),  
池園哲郎 (日本医大), 伊藤壽一 (京都大), 宇佐美真一 (信州大), 柿木章伸 (東京大),  
肥塚 泉 (聖マリアンナ医大), 鈴木 衛 (東京医大), 高橋正紘 (めまいメニエール病センター),  
高橋克昌 (群馬大), 工田昌也 (広島大), 武田憲昭 (徳島大), 土井勝美 (近畿大),  
長沼英明 (北里大), 山下裕司 (山口大), 高橋 姿 (新潟大), 大島伸介 (佐渡総合病院),  
坪田雅仁 (上越総合病院), 安村佐都紀 (糸魚川総合病院)

### [はじめに]

前庭機能異常調査研究班により継続的に行われている疫学調査により、メニエール病の有病率や罹患率の推移<sup>1),2)</sup>や、患者数の少ない遅発性内リンパ水腫の疫学的・臨床的特徴やその推移を明らかとしてきた。今回は、昨年を引き続き、比較的受療圏が限定された特定地区でのメニエール病の疫学調査を行うと共に、班員施設を対象に、メニエール病ならびに遅発性内リンパ水腫の患者調査を行った。さらに、近年増加の傾向にあるメニエール病高齢患者の発症要因を明らかにするためのストレス関連因子について、メニエール病患者へのアンケート調査を継続して行った。

### [対象と方法]

#### I. 地区調査 (メニエール病患者調査)

地区調査は、新潟県糸魚川市と同県佐渡市の2地区を対象に実施された。糸魚川市では、唯一の耳鼻咽喉科開設医療機関である糸魚川総合病院を調査した。調査対象期間は平成22年1月1日から12月31日までとし、同期間内に耳鼻咽喉科を受診したメニエール病確実例全例を診療録から調べた。佐渡市では、唯一の耳鼻咽喉科入院医療機関である佐渡総合病院を調査した。平成22年1月1日から12月31日までを調査期間とした。調査項目は、性別、初診時年齢、発症時年齢の3項目とした。平成22年10月1日の人口 (糸魚川市; 49337人、佐渡市; 64044人) から有病率と罹患率を推定した。

#### II. 班員施設調査 (メニエール病患者調査)

メニエール病患者調査では、平成22年1月1日から12月15日までに新規発症して班員医療機関を受診したメニエール病確実例を対象とした。性別、患側、初診時年齢、発症時年齢の4項目を調査して、過去の班研究結果と比較した。

#### III. 班員施設調査 (遅発性内リンパ水腫患者調査)

遅発性内リンパ水腫患者調査では、平成22年1月1日から12月15日までに班員医療機関を受診した遅発性内リンパ水腫例を対象とした。調査項目は、同側型では、性別、年齢、初診年、初診時年齢、診療継続期間、平均聴力レベル (高度難聴耳、良聴耳)、一側性高度難聴の原因、難聴発症時期、難聴発症からめまい発作までの期間、めまい正常、めまい程度、平均的めまい反復性、平均的めまい持続時間、めまい発症時に高度難聴耳の自覚症状の有無、めまい発症誘因、最終診時点での状況、めまい発作間隔延長に対して最も有効であった治療法であった。対側型では、同側型の項目に加えて、聴力最大変動幅、良聴耳聴力変動時のめまいの有無、聴力変動の平均回数、聴力変動幅、蝸牛症状増悪因子を調査項目とした。

#### IV. ストレスアンケート調査

ストレス関連アンケート調査は下記の3項目について行った。

##### (1) 行動特性評価<sup>3),4)</sup>

個人の受けるストレスをストレス源、行動特性、ストレス緩和因子の3項目で判定するストレス評価表で

ある。ストレスはストレス源に対してとる対処行動により生じ、対処行動はタイプA行動特性に代表される行動特性により大きく左右される。そのため、ストレスを受けやすいか否かを判断するのに有効な尺度と考えられている。今回は、高齢メニエール病患者の発症背景因子を検討する目的から、8番目の項目に看病や介護、23および24番目の項目に家族の看病や介護を記載した。判定基準は、タイプA特性15点以上、自己抑制因子6点以上、逃避因子4点以上、ストレス源15点以上で各因子が高いと判断した<sup>4)</sup>。

### (2) ライフイベントストレス評価<sup>5)</sup>

ストレス源を日常生活の出来事の項目で評価したストレス評価表である。社会的再適応評価尺度によるライフイベントストレスの評価ともいわれる。43項目の事件・出来事について、その出来事に対して社会的に再適応するために要する精神・心理的なエネルギー量を客観的に測定することにより、個人に負荷されているストレス量を定量的に評価する。過去一年以内に経験したストレス量の合計点と翌年に健康破綻が生ずる危険性に関連があり、ストレス病発症予測に有用であると考えられている。今回は、ストレス源となった代表的な日常生活の出来事について評価した。

### (3) めまい患者のQOL評価<sup>6),7)</sup>

患者のめまいによってもたらす日常生活の障害度を機能面、身体面、感情面の3種類の面から評価したQOL評価票である。メニエール病をはじめとするめまい患者では、めまいや平衡障害自体がストレス源となると考えられる。いつもそうおもう4点、時々そう思う2点、そうではないと思う0点として、機能面、身体面、感情面のそれぞれでスコア化した。

今回は、班員医療機関を受診したメニエール病確実例125例に対してアンケート調査を行い、高齢者(60才以上)と非高齢者(60才未満)の2群に分けてストレス調査結果を判定した。

## [結果]

### I. 地区調査 (メニエール病患者調査)

糸魚川市調査で、平成22年にメニエール病確実例で糸魚川総合病院を受診した患者は25人であり、糸魚川市の人口から有病率は人口10万人対51.5人と算出された。平成2-3年(人口10万人対18.3人)の2.8倍、平成10-11年調査(29.2人)に比べ1.8倍であった。一方、平成20-21年に新規発症したメニエール病確実例は、糸魚川市調査では8人であった。罹患率は人口10万人対16.5人と推定された。平成2-3年(人口10万人対3.5人)の4.7倍、平成10-11年調査(1.8人)に比べ9倍であった。一方、佐渡市調査で、平成22年にメニエール病確実例で佐渡総合病院を受診した患者は16人、平成22年に新規発症したメニエール病確実例は2例であった。佐渡市内耳鼻咽喉科全体と佐渡総合病院の月外来患者数の比(40対18)から概算して佐渡市の有病率と罹患率はそれぞれ人口10万人対55.5人、6.9人と推定された。

### II. 班員施設調査 (メニエール病患者調査)

班員施設調査では、9施設より回答があり、平成20-22年新規発症メニエール病確実例は計986例であった。内訳は、男性345人(35.0%)、女性641人(65.0%)であり、平成13年、平成16年、17~19年調査と同様に女性優位であった。一側例は704人、両側化例は122人であり、両側化率は全体の12.4%で、平成13年からの過去数回の調査と同様であった。発症年齢では、40才台をピークとする一峰性分布を示していた。60才以上の高齢新規発症患者は233人で、全体の23.6%を占めていた。高齢新規発症患者の割合は、平成13年で26.7%、16年で18.8%、17~19年では29.6%で調査毎に20~30%を示しており、いずれも昭和50~51年調査の6.5%を大きく上回っていた。

### III. 班員施設調査 (遅発性内リンパ水腫)

9施設から回答があり、平成20-22年に班員施設を受診した遅発性内リンパ水腫患者は全体で157例であった。内訳は、同側型80人(51.0%)、対側型77人(49.0%)で、めまいのない対側型は13人(8.3%)であった。性別では、男性66人(42.0%)、女性88人(56.1%)であり、女性優位であった。高度難聴の原因は、原

因不明の若年性一側聾76人(48.4%)、突発性難聴29人(18.5%)、ムンプス難聴11例(7.0%)の順であった。今回の調査結果は、平成10年からの過去の調査と同様であった。

#### IV. ストレスアンケート調査

ストレスアンケート調査は124例のメニエール病確実例に対して施行した。高齢者群65例(男性26例、女性39例)、非高齢者群59例(男性18例、女性41例)で、高齢者群では非高齢者群に比べ男性の占める割合が多かった。勤労者の割合は、高齢者24例(36.9%)、非高齢者49例(83.1%)であり、60才以上の高齢者の約4割が就労者と回答していた。

めまい患者のQOL評価では、感情面、身体面、機能面のいずれにおいても高齢者群と非高齢者群で差を認めなかった。ライフイベントストレス評価では、高齢者群では、自分の病気、家族の病気・看病、退職・引退、非高齢者群では自分の病気、仕事の責任、家族の病気・看病が、それぞれストレス源として挙げられていた。行動特性では、タイプA行動特性、自己抑制因子、ストレス源のいずれも高齢者群で非高齢者群よりも頻度が低かったが、統計学的には両群間での有意差を認めなかった。逃避因子の頻度は高齢者群(27.7%)と非高齢者群(30.5%)ではほぼ同一であった。

#### [考察]

本研究では、比較的受療圏が限定された特定地区調査を行い、メニエール病確実例の有病率、罹患率、発症年齢、性差の推移について検討を行った。糸魚川市調査で有病率、罹患率はそれぞれ人口10万人対51.5人、16.5人と推定された。糸魚川市の調査では、罹患率で過去の調査に比べて4倍の増加がみられた。様々な社会情勢の変化に伴うストレス増がメニエール病の新規発症増に関与している可能性もあるが、今回の結果は2年という短期調査結果のため、今後もこの傾向が続くかどうかを見ていく必要があると思われる。佐渡市調査では、有病率と罹患率はそれぞれ人口10万人対55.5人、6.9人と推定された。今後、調査を行った佐渡総合病院以外の耳鼻咽喉科開設医療機関は2施設(総合病院1、診療所1)に対しても調査を行い、より正確な患者数の把握を行う必要があると思われる。

メニエール病確実例の班員施設調査では、新規発生患者で、女性患者の優位性、両側化率は全体の約1割、高齢者は約2割超であり、平成13年以降の過去の調査結果と類似していた。昭和50～51年の班研究調査結果<sup>8)</sup>と比べて、女性患者優位化、高齢新規発症患者割合増加傾向が見られ、これらが近時の本邦のメニエール病の特徴の一つである可能性が高いことが再確認された。

遅発性内リンパ水腫の班員施設調査では、同側型と対側型の頻度がほぼ同数であること、女性患者の優位性、先行する高度難聴では原因不明の若年性一側聾、突発性難聴、ムンプスが三大原因であり、平成10年以降の過去の調査結果と変化を認めなかった。遅発性内リンパ水腫では、メニエール病と同様に女性患者の優位が見られ、本邦の内リンパ水腫疾患の疫学的特徴の1つであることが再確認された。

ストレスアンケート調査結果では、行動特性調査でタイプA行動特性、自己抑制因子、ストレス源を示す割合は、いずれも高齢者群は非高齢者群より低かった。一方、逃避因子は同頻度であった。タイプA行動特性を示す人では、他人をいつも競争相手と考え、終わりが無い競争に自分を駆り立てていく姿勢があり、疾病発症のリスクを高めているといわれている。さらに、タイプA行動特性以外にも、逃避型行動を取る人にストレス反応が強く出ることが明らかとなっている。高齢者ではタイプA行動特性ではなく、逃避型行動が、メニエール病発症のリスクを高めている可能性があることが推定された。今後さらに症例を増やし、さらに年齢を一致させたコントロール群と比較することで、近年増加している高齢者メニエール病発症に係わるストレス因子を明らかとすることができると期待される。

#### [結論]

平成22年のメニエール病確実例の有病率、罹患率はそれぞれ人口10万人対51.5人、16.5人と推定された。

その結果、本邦のメニエール病有病者数は65633人、新規患者数は21003人と推定（平成22年7月1日人口統計（確定値）<sup>9)</sup>より計算）された。さらに、メニエール病では高齢新規発症患者増加傾向、内リンパ水腫疾患患者全体で性差（女性優位）があることが明らかとなった。今後、疫学的研究を継続することで、これらの特徴の普遍性を再確認し、発症に関与する背景因子を明らかにしていく必要がある。

[参考文献]

- 1) Watanabe Y, Mizukoshi K, Shojaku H et al: Epidemiological and clinical characteristics of Meniere's disease in Japan. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 519:206-210, 1995.
- 2) Shojaku H, Watanabe Y: The prevalence of definite cases of Meniere's disease in the Hida and Nishikubiki districts of central Japan. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 528:94-96, 1997.
- 3) Friedman M, Rosenman RH: Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings, blood cholesterol level, blood clotting time, incidence of arcus senilis, and clinical coronary artery disease. *J Am Med Assoc* 169:1286-1296, 1959.
- 4) 山下裕司、菅原一真、下郡博明、高橋正紘：メニエール病患者の行動特性について—アンケートによるストレスの定量化—。 *Equilibrium Res* 57:428-34, 1998.
- 5) Holmes TH, Rahe RH: The social readjustment rating scale. *J Psychom Res* 11:213-8, 1967.
- 6) Jacobson GP, Newman CW: The development of the dizziness handicap inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116:424-7, 1990.
- 7) 武田憲昭、西池季隆、田矢直三、肥塚 泉、荻野 仁、松永 亨. : めまいに対するイブジラストの治療効果—医師の評価と患者による日常生活の障害の改善から評価した治療効果の比較—。 *Equilibrium Res* 53:437-445, 1994.
- 8) 水越鉄理、猪初男、石川和光 他：厚生省特定疾患メニエール病調査研究班によるメニエール病の疫学調査と症状調査。 *耳鼻臨床* 70 : 1669-1686, 1977.
- 9) 年齢（5歳階級）、男女別人口 平成22年7月1日現在（確定値） 平成22年12月20日公表 総務省統計局・政策統括官（統計基準担当）・統計研修所 統計局ホームページ  
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001068772>



## 2. ラット球形囊におけるAQPサブタイプ・V<sub>2</sub>-Rの発現について

柿木章伸<sup>1</sup>, 西村将彦<sup>2</sup>, 江上直也<sup>1</sup>, 坂本幸士<sup>1</sup>, 山岨達也<sup>1</sup>

1. 東京大 2. 東大阪市立総合病院

[はじめに]

内耳の恒常性維持のため各種の水チャネルが重要な役割を果たしていることが解明され始めている。aquaporin (AQP) が内耳の各組織で発現し、水代謝に関係している事が解明され始めており、内耳における水の制御系にAQPが関与することが想定される<sup>1-3)</sup>。

今回、ラット球形囊における AQP 1-9、vasopressin type 2 receptor (V<sub>2</sub>-R) の発現についてRT-PCR により検討したので報告する。

[対象と方法]

Wistar 系ラット (5週齢) を使用した。

RT-PCR については、球形囊を摘出し、mRNAを抽出。逆転写にてcDNAを合成した。

AQP1-9、V<sub>2</sub>-R に対する 特異的プライマーを設計しPCR を施行した。以下にプライマーを示す。

Isoform/receptor	Sense	Antisense
• AQP1	TCACATCAGTGGTGCTCACCTCAAC	GTCCACACCTTCATGCGGTCTGTAA
• AQP2	TGAGTTCCTGGCCACGCTCCTTT	ATGGAGAGGGCAGGGCTACC
• AQP3	GAGCCCACTTGAACCTGCTGTG	ACCACCAGTTCGGCCAGTCGTAA
• AQP4	GCGAGGCGGTGGTAAGTGTG	CCCATGGCCAGCAGTGAGGTTT
• AQP5	GGCCACATCAATCCAGCCATTACTC	GTTTCATGGAACAGCCGGTGAAGTAG
• AQP6	GACCCGAAGCGACCAGCAT	CCATAAAGAAGAGCAGCCCCAACT
• AQP7	AGTTCCTGGCGGAGTTCCTGAATAC	CACCAACAGTGTCTCACCTGCATAG
• AQP8	GGTGTCTATCGGTCATCGAGAACAG	CCAGCCAGTAGATCCAATGGAAGTC
• AQP9	TAGCGAAGGAGACACTCTCCGAGTT	CCACGACAGGTATCCACCAGAAGTT
• V2-R	ATGGTGGGCATGTATGCCTCCTCTACATG	AGTGTTCATCTCACGGTCTTGCCCA

[結果]

ラット球形囊には、AQP1、2、3、4、5、6、7、V<sub>2</sub>-Rの mRNAの発現を確認することが出来たが、AQP8、9の発現は確認出来なかった (図1)。球形囊・血管条・内リンパ囊におけるAQP1-9、V<sub>2</sub>-Rの mRNA発現の比較を表1に示す。AQPの発現が球形囊・蝸牛・内リンパ囊で僅かに異なっていた。

[考察]

近年、メニエール病の病因に vasopressin が深く関与していることが報告されている。今回の研究でも球形囊に AQP2 と V<sub>2</sub>-R が発現していることが観察された。内リンパの産生部位と考えられている蝸牛血管条では、AQP1、2、3、6、7、9、V<sub>2</sub>-Rの発現が報告<sup>3)</sup>されており、内リンパの吸収部位と考えられている内リンパ囊ではAQP1-5、6-9、V<sub>2</sub>-Rの発現が報告<sup>4)</sup>されており、一部で球形囊と異なっている。この結果は、VP-AQP2系を介した水代謝が球形囊においても行われ、内耳全体において水代謝の恒常性が制御されている可能性を示唆するとともに、内耳の各部位による水代謝の違いを表していることが推察される。

[結論]

ラット球形囊におけるAQP 1-9、V<sub>2</sub>-Rの発現についてRT-PCRにより検討した。ラット球形囊には、AQP1、2、3、4、5、6、7、V<sub>2</sub>-Rの mRNAの発現を確認することが出来たが、AQP8、9の発現は確認出来なかった。血管条・内リンパ囊・球形囊の間でAQPの発現に若干の違いが認められた。

[参考文献]

1. Takeda T, Kakigi A, Saito H. Antidiuretic hormone (ADH) and endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol Suppl. 1995;519:219-22.
2. Takeda T, Takeda S, Kitano H, Okada T, Kakigi A. Endolymphatic hydrops induced by chronic administration of vasopressin. Hear Res. 2000 Feb;140(1-2):1-6.
3. Nishioka R, Takeda T, Kakigi A, Okada T, Takebayashi S, Taguchi D, Nishimura M, Hyodo M. Expression of aquaporins and vasopressin type 2 receptor in the stria vascularis of the cochlea. Hear Res. 2010 Feb;260(1-2):11-9.
4. Nishimura M, Kakigi A, Takeda T, Takeda S, Doi K. Expression of aquaporins, vasopressin type 2 receptor, and Na(+)-K(+)-Cl(-) cotransporters in the rat endolymphatic sac. Acta Otolaryngol. 2008 Oct 7:1-7.

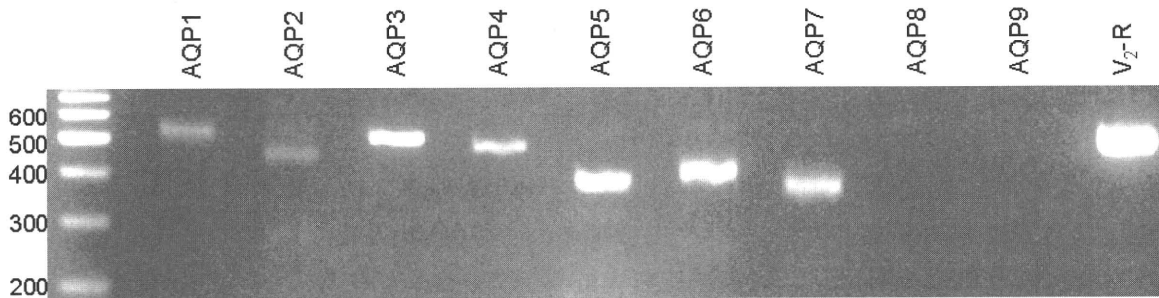


図1 ラット球形囊におけるAQPサブタイプ・V<sub>2</sub>-Rの発現

	AQP1	AQP2	AQP3	AQP4	AQP5	AQP6	AQP7	AQP8	AQP9	V <sub>2</sub> R
球形囊	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+
血管条	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+
内リンパ囊	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+

表1 球形囊・血管条・内リンパ囊におけるAQP1-9、V<sub>2</sub>-Rの mRNA発現の比較

### 3. 新しいメニエール病のモデル動物における内リンパ水腫の程度について

柿木章伸, 江上直也, 坂本幸士, 山嵜達也 (東京大)

#### [はじめに]

メニエール病の病理組織学的特徴は内リンパ水腫である。これまで我々はメニエール病患者の血漿抗利尿ホルモンが高値であることを報告し<sup>1), 2)</sup>、このことを基に抗利尿ホルモンを動物 (モルモット) に投与することでメニエール病のモデル動物 (内リンパ水腫動物) が作成できることを報告してきた<sup>3)</sup>。このモデル動物の問題点としては内リンパ水腫の程度が軽度であることがあげられる。また、従来行われている内リンパ管・囊閉塞モデルはめまい発作を認めない。これらを克服するために、新たな内リンパ水腫動物を作成した。このモデル動物の内リンパ水腫の程度について検討したので報告する。

#### [対象と方法]

有色モルモット12匹を使用し、図1に示す8群について蝸牛中央階と球形囊の組織学的変化を検討した。全ての動物に対し、全身麻酔下に左側内リンパ管・囊閉塞術を施行した。対側耳をコントロールとして使用した。手術後、6匹を1週間飼育し、残りの6匹を4週間飼育した。両群のうち3匹に対し、抗利尿ホルモンV2作動薬であるデスマプレッシン100  $\mu$  g/kgを皮下注し1時間後に経心灌流固定を行い側頭骨標本を作製した。残りの3匹も経心灌流固定を行い側頭骨標本を作製した。組織学的変化に関して、HE染色後に光学顕微鏡下に観察し、蝸牛軸面における中央階の面積増加率と、アブミ骨底板を含む面における膜迷路を球形囊が占める割合を求め各群間で比較した。中央階の面積増加率は、実際の中央階面積から水腫が存在しないと仮定した中央階の面積を減じ (面積増加量)、これを水腫が存在しないと仮定した中央階の面積で除することで求めた。統計学的検討はTukey testを用いた。危険率5%未満を有意差ありと設定した。

#### [結果]

中央階の面積増加率は、S4D群で最も大きく次いでS4群であった (図2)。統計学的有意差のまとめを表1に示す。S4D群のみに有意差を認めたが、S4D群とS4群間には有意さを認めなかった。球形囊の面積割合も、S4D群で最も大きく次いでS4群であった (図3)。S4D群とS4群間には他群間と比べ有意水準は低かったが、有意差を認めた (表2)。各群とも動物数が少ないので今後例数を増やす必要がある。

#### [考察]

今回、新しい内リンパ水腫モデル動物を作成し、組織学的に検討した。デスマプレッシン単独投与では大きな水腫は形成されず、内リンパ管・囊閉塞後にデスマプレッシンを投与することにより、大きな水腫が形成された。これらの結果より、内リンパ囊の機能障害に抗利尿ホルモンV2 効果が加わることにより内リンパ水腫が増悪すると考えられる。

#### [結論]

内リンパ管・囊閉塞術を施行後4週間飼育後にデスマプレッシン100  $\mu$  g/kgを皮下注することにより、より大きな内リンパ水腫が形成された。

#### [参考文献]

1. Takeda T, Kakigi A, Saito H. Antidiuretic hormone (ADH) and endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol Suppl. 1995;519:219-22.
2. Kakigi A, Takeda T, Sawada S, Taguchi D. Antidiuretic hormone and osmolality in isosorbide therapy and glycerol test. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2006;68(5):279-82.
3. Takeda T, Takeda S, Kitano H, Okada T, Kakigi A. Endolymphatic hydrops induced by chronic administration of vasopressin. Hear Res. 2000 Feb;140(1-2):1-6.

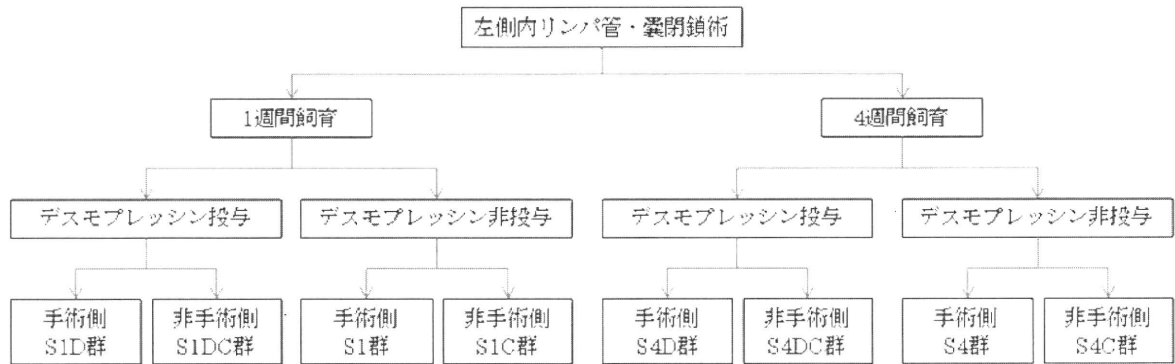


図1 各群の分類

## 蝸牛中央階の面積増加率の比較

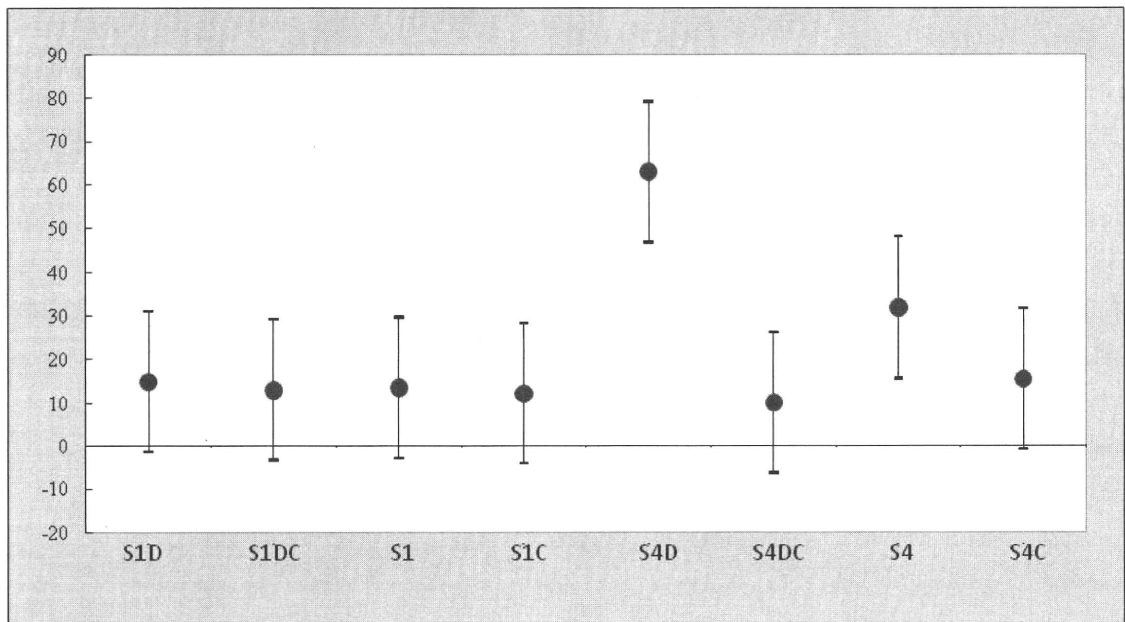


図2 蝸牛中央階の面積増加率の比較